

ギラン・バレー症候群（GBS）とカンピロ バクターの関連性、現状と課題等

砂川 富正

国立健康危機管理研究機構（JIHS）

人材育成局 研修企画部長

国立感染症研究所 応用疫学研究センター長/FETP-J

GBSは未治療の場合13%で死亡

ギラン・バレー症候群(Guillain-Barré syndrome: GBS)

呼吸器や腸管への先行感染やイベント(予防接種/外傷/手術など)に続発する自己免疫性脱髄性疾患
多くは感染症によるもので、上気道感染症35%、**消化器感染症27%**

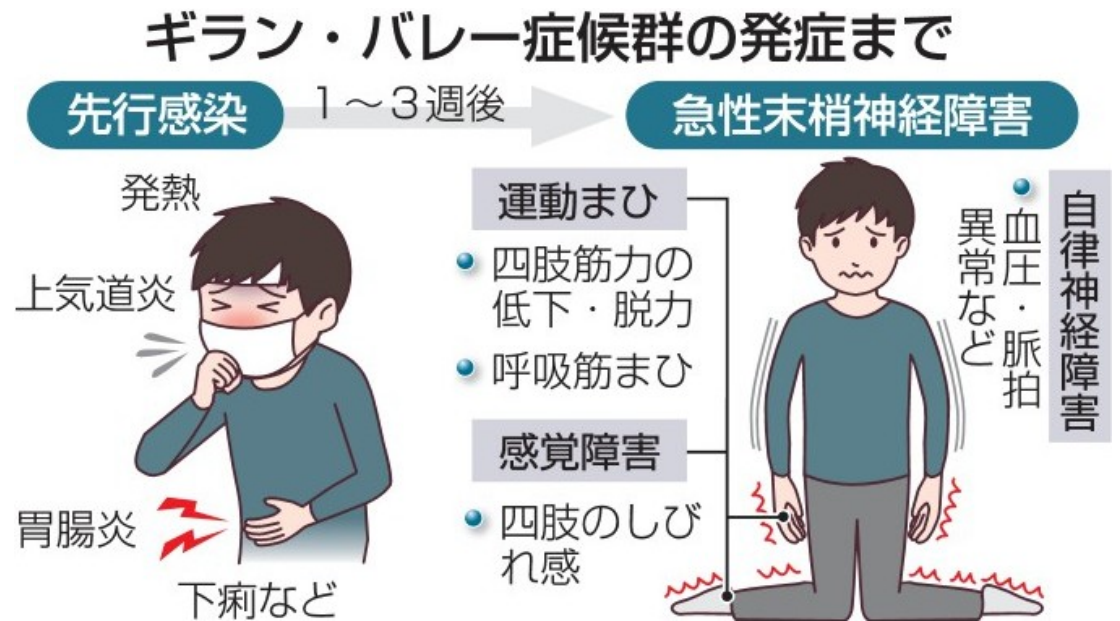
主症状：急速に進行する運動麻痺（**急性弛緩性麻痺：AFP**）

→ 多くは発症から数週間で症状が軽快

日本では0.5-1.1%が死亡(呼吸筋麻痺等)

約6%が歩行困難の後遺症

治療法である血漿浄化療法の普及率が10%程度であった、1983-84年に英国で行われた報告によると、**13%が死亡**



GBSで判明している主たる原因病原体等

- **Campylobacter jejuni**
- Epstein-Barr virus
- *Hemophilus influenzae*
- Dengue virus
- Cytomegalo virus
- *Mycoplasma pneumoniae*
- SARS-CoV-2
- Zika virus など

[GBSと鑑別が必要な重要疾患]

- ポリオウイルス（麻痺性ポリオ）

GBS 患者の 20-50% が *C. jejuni* 感染後に発症

- Jacobs BC et al., Clin Infect Dis, 2008
- Rees JH et al., Lancet, 1995

[検査] 血液検査(抗ガングリオシド抗体)、髄液検査(蛋白細胞解離)、神経伝導検査

[治療] 免疫グロブリン静注療法、血液浄化療法

高知県GBS調査の状況 (2024年までの情報)

国立健康危機管理研究機構 (JIHS) 国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース (FETP) 村井達哉、中満智史、高橋佑紀、後藤滉平

応用疫学研究センター 加藤博史、八幡裕一郎、島田智恵、砂川富正

細菌第一部 山本章治 泉谷秀昌 明田幸宏

(昨年度までの所属を含む)

本事例の端緒

- 2023年8月に高知県内 1 医療機関からGBS症例多発に関する情報が高知県に報告され、国立感染症研究所にも一報が寄せられ、異常シグナルとして探知した
- 高知県が県内の医療機関を対象に事前調査を実施し、6医療機関からGBS症例の報告があった
- 2023年のGBS症例数が、2020～2022年の年間症例数と比べて2倍以上であったことが明らかになった（表）

表. 高知県内6医療機関におけるGBS症例数(2020-2023年)

診断年	2020年	2021年	2022年	2023年
症例数	8例	8例	4例	<u>16例</u>

※高知県独自の調査

FETPによる調査支援の目的

高知県からの要請を受けての調査支援（感染症法第15条）

↳（FETP）原因不明を含むオールハザートの調査・対応支援

**高知県内におけるGBS症例集積事例について
全体像や原因の把握を行い、今後のGBS症例発生予防にむけた施策
に寄与することを目的に、実地疫学調査および菌株解析を実施する**

（より具体的に）2023年から2024年高知県内で発生したGBS症例に関して

① 症例定義に合致するGBS症例数がベースラインを越えての増加であるかの評価

② GBS症例集積事例の全体像・原因の把握

を実施し、GBS症例発生予防にむけた政策に寄与する

方法①

<症例定義(GBS)>

2020年1月1日～2024年12月31日に高知県の5医療機関においてGBSと診断され、「Brightonの診断基準(レベル3以上)*」に合致する症例

Fokke C, et al., *Brain* 137: 33-43, 2014

- * レベル1が最も確実、レベル4は証拠不十分
- * 臨床症状／髄液／電気生理の3要素で確実度決定

レベル1：臨床＋髄液＋電気生理すべて典型

レベル2：検査は一部のみ典型、臨床は典型

レベル3：臨床症状のみでGBS診断が可能

レベル4：GBSの可能性はあるが証拠不足

方法②

① GBS症例に関する後方視的調査

- ・ GBS症例の記述疫学：5 医療機関の症例カルテ調査
- ・ 細菌学的検査：GBS症例からの*C. jejuni* 便検体の菌株解析

② 食中毒事例に関する後方視的調査（カンピロバクター食中毒も含む）

- ・ 細菌学的検査：カンピロバクター食中毒事例患者の*C. jejuni* 便検体の菌株解析
- ・ 聞き取り調査：県内食中毒事例の特徴（原因病原体・事例数など）
 - [聞き取り対象]
 - 保健所の食中毒調査担当者
 - 衛生環境研究所職員
 - 医療従事者

【研究デザイン】 地域相関研究（ecological study）

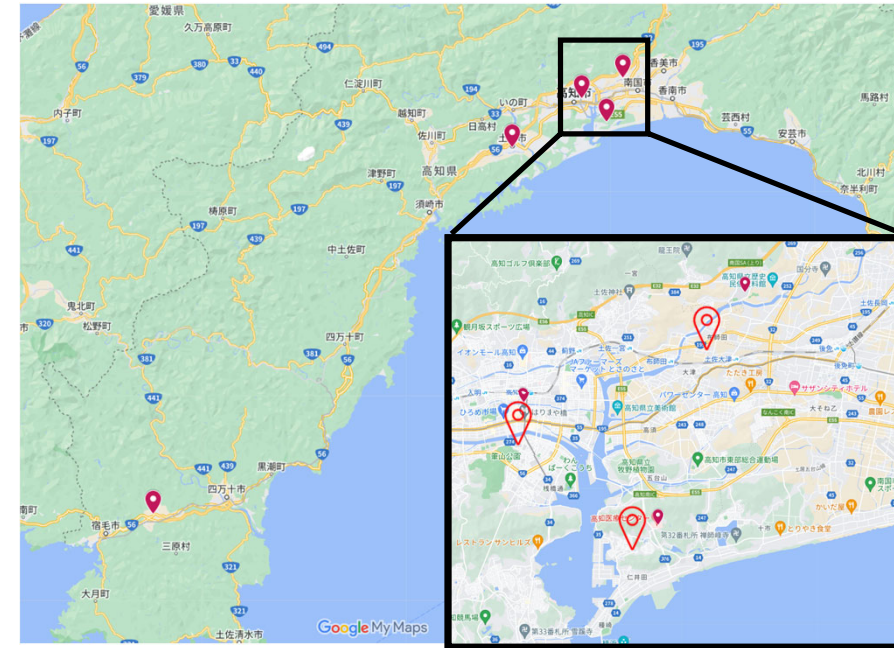
【解析方法】 記述疫学

結果①2023年以降、高知県内のGBS症例数が増加

高知県5医療機関で把握した県内GBS症例 (2020~2024年,n= 56)

医療機関名	住所	病床数	診断件数					計
			20年	21年	22年	23年	24年	
A	—	512	3	5	2	11	8	29
B	—	613	1	2	0	1	11	15
C	—	620	1	0	1	2	2	6
D	—	322	2	0	1	2	0	5
E	—	150	0	0	0	0	1	1
計			7	7	4	16	22	56

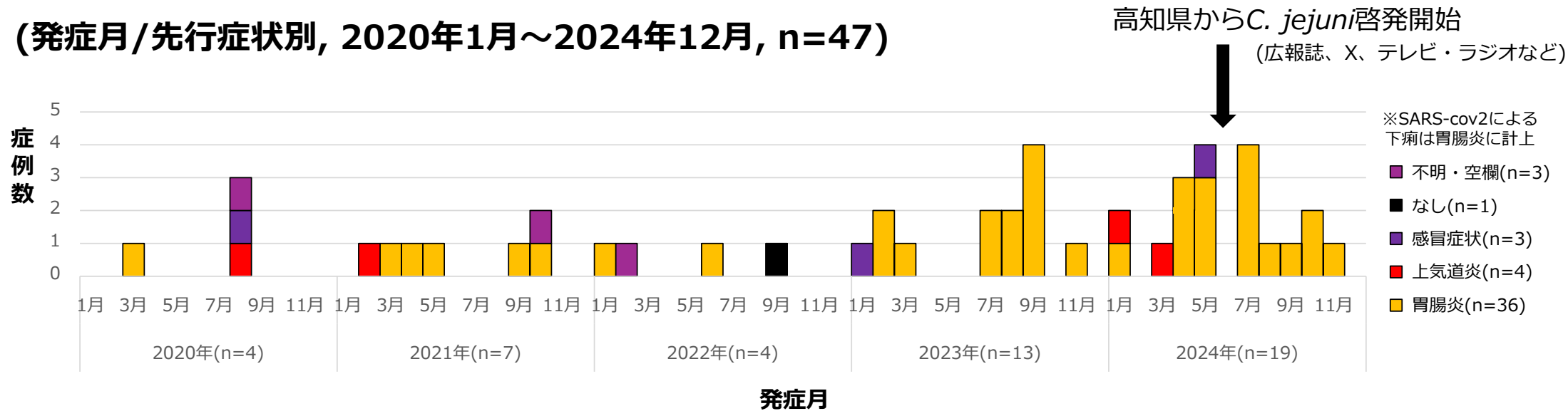
5医療機関の位置



- ・ 調査票などを用いて事前に高知県でGBS症例について収集し、2024年までの5年間で計56例
- ・ 2020年から2022年までは年間4-7例だが、2023年以降は年間16-22例に増加
- ・ 2020年から2023年までは主に医療機関Aで診断されていた（34例中21例）
- ・ 2024年は医療機関Cで半数が診断された（22例中11例）

結果②2023年・2024年は、胃腸炎を先行症状とするGBS症例が多かった

症例定義に合致する高知県5医療機関のGBS症例 (発症月/先行症状別, 2020年1月~2024年12月, n=47)



- 2023年から2024年は、2020年から2022年までと比較してGBS症例数が多かった
- 2024年6月に高知県より県民へ*C. jejuni*感染症に対する啓発を行ったが、GBSの発生は継続した
- 胃腸炎を先行症状とするGBS症例数が2023年から2024年で多かった

結果③高知県全域からGBS症例の報告があった

高知県内で症例定義に合致するGBS症例の基本属性等：2020-2022年(n=15), 2023年(n=13), 2024年(n=19)

		2020-2022年 (n=15)		2023年 (n=13)		2024年 (n=19)	
		人数	割合	人数	割合	人数	割合
性別	男	6	40%	9	69%	11	58%
	女	9	60%	4	31%	8	42%
年代	10代以下	3	20%	0	0%	1	5%
	20~30代	2	13%	2	15%	2	11%
	40~50代	1	7%	2	15%	7	37%
	60~70代	7	47%	6	46%	8	42%
	80代以上	2	13%	3	23%	1	5%
重症度	1	0	0%	0	0%	2	11%
	2	3	20%	3	23%	3	16%
	3	2	13%	4	31%	4	21%
	4	8	53%	5	38%	6	32%
	5(人工呼吸器)	2	13%	1	8%	4	21%
	6(死亡)	0	0%	0	0%	0	0%
先行症状	胃腸炎	8	53%	12	92%	16	84%
	上気道炎	2	13%	0	0%	2	11%
	感冒症状	1	7%	1	8%	1	5%
	なし・その他	1	7%	0	0%	0	0%
	不明・未記載	3	20%	0	0%	0	0%

		2020-2022年 (n=15)		2023年 (n=13)		2024年 (n=19)	
		人数	割合	人数	割合	人数	割合
病原体検出状況 (検査法不問)	<i>C. jejuni</i>	4	27%	7	54%	14	74%
	<i>C. jejuni</i> /SARS-CoV-2	0	0%	0	0%	1	5%
	SARS-CoV-2	0	0%	0	0%	1	5%
	CMV	1	7%	0	0%	0	0%
	インフルエンザウイルス	0	0%	1	8%	0	0%
不明・未記載		10	67%	5	38%	3	16%
居住地域 (保健所管内)	高知市	3	20%	5	38%	10	53%
	幡多	1	7%	0	0%	2	11%
	須崎	5	33%	1	8%	1	5%
	中央東	2	13%	2	15%	3	16%
	中央西	2	13%	3	23%	1	5%
	安芸	2	13%	2	15%	2	11%
医療機関	A	10	67%	10	77%	7	37%
	B	3	20%	1	8%	9	47%
	C	1	7%	2	15%	2	11%
	D	0	0%	1	8%	0	0%
	E	0	0%	0	0%	1	5%

結果④GBS症例に関する調査

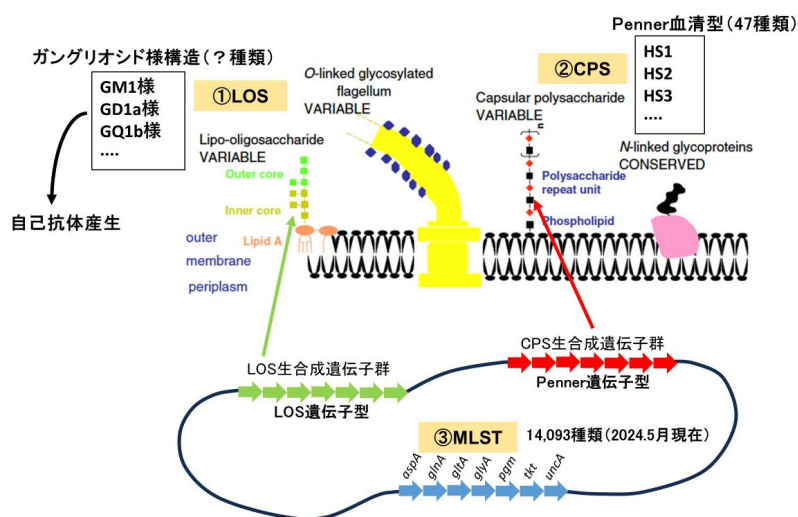
		2020~22年 (n=12)	2023年 (n=13)	計 (n=25)
年齢；中央値(範囲)		67(14-86)	64(23-90)	66(14-90)
		人数(割合)	人数(割合)	人数(割合)
病原体	<i>C. jejuni</i> 抗体(+), 便培養(-)もしくは不明	4(33%)	5(38%)	9(36%)
検出状況	<i>C. jejuni</i> 便培養(+) かつ 抗体(+)	0(0%)	2(15%)	2(8%)
	CMV	1(8%)	0(0%)	1(4%)
	SARS-CoV-2(抗原定性検査)	1(8%)	0(0%)	1(4%)
	Influenza virus(検出方法不明)	0(0%)	1(8%)	1(4%)
	不明	6(50%)	5(38%)	11(44%)
喫食歴	鶏肉	1(8%)	5(38%)	6(23%)
	牛肉	0(0%)	1(8%)	1(4%)
	はまち(刺身)	1(8%)	0(0%)	1(4%)
	不明・記載なし	10(83%)	7(54%)	17(68%)

<細菌学検査> 便培養陽性患者(1例)の菌株解析結果(2023年)

- gHS(genomic Heat-Stable)型: gHS19
- LOS (lipooligosaccharide) : class A1遺伝子型
- MLST(multilocus sequence typing): sequence type 22
(以降、**ST22:gHS19:LOS class A1**と表記)

参考：C. jejuni について①

GBSに関連した菌側の因子



HS × LOS × STによるリスク評価

① LOS が神経ガングリオシド様構造を模倣 (分子擬態)

- anti-GM1 など自己抗体を誘導・誤攻撃⇒ 脱髄・運動麻痺
- LOSを作る遺伝子 (cst, neu, cgt 等) が関与：複数のSTにまたがって存在

② Penner血清型 (HS：表面抗原) による免疫学的型

↓

- LOS class A/B (C以降は分子擬態弱い) + 多様な遺伝的系統

③ MLST (リスクSTは存在) で神経病原性を規定

[1] C. jejuni (ST22)のGBS発症リスク

- C. jejuni (ST22)は、神経細胞表面のガングリオシド構造(GM1, GD1a, GQ1b/GT1a等)に対する自己抗体(抗GM1, 抗GD1a等)の産生を誘導する傾向のある、**LOS class A**を有することが多く、GBS発症リスク高の菌株とされる (Heikema AP, et al., *Clin Microbiol Infect* 21: 852.e1-852.e9, 2015)

参考 : *C. jejuni* について②

- バングラデッシュにおける*C.jejuni*の菌側に注目した研究 (2010)

Table 1: MLST analysis of the *C. jejuni* strains from GBS and enteritis patients from Bangladesh

Strains	Year	Disease ^a	LOS ^b Class	Penner type(s) ^c	Allele number ^d								
					ST ^d	<i>aspA</i>	<i>glnA</i>	<i>gltA</i>	<i>glyA</i>	<i>pgm</i>	<i>Tkt</i>	<i>uncA</i>	CC ^f
BD-07	2006	GBS	A	HS:19	22	1	3	6	4	3	3	3	22
BD-10	2006	GBS	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
BD-22	2006	GBS	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
BD-27	2006	GBS	A	UT	587	1	2	42	4	90	25	8	362
BD-34	2006	GBS	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
BD-39	2006	GBS	A	HS:19	660	1	3	6	4	54	91	3	22
BD-67	2007	GBS	B	HS:23	985	10	27	89	19	10	132	7	403
BD-74	2007	GBS	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
BD-75	2007	GBS	A	HS:55	587	1	2	42	4	90	25	8	362
BD-94	2007	GBS	E	HS:21	2109	4	7	10	4	10	7	1	45
CZ-02	2006	Enteritis	ND	NT	3632	91	2	42	4	169	25	8	UA
CZ-5	2006	Enteritis	ND	HS:15	27	1	2	42	85	11	9	8	362
CZ-9	2006	Enteritis	ND	HS:15	27	1	2	42	85	11	9	8	362
CZ-10	2006	Enteritis	A	HS:41	587	1	2	42	4	90	25	8	362
CZ-12	2007	Enteritis	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
CZ-13	2007	Enteritis	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
CZ-14	2007	Enteritis	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
CZ-16	2007	Enteritis	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
CZ-17	2007	Enteritis	ND	HS:12	3632	91	2	42	4	169	25	8	UA
CZ-19	2007	Enteritis	B	NT	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
CZ-20	2007	Enteritis	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
CZ-21	2007	Enteritis	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
CZ-22	2007	Enteritis	B	HS:4	1374	24	2	5	72	2	5	6	UA
CZ-23	2007	Enteritis	ND	NT	3632	91	2	42	4	169	25	8	UA
CZ-26	2007	Enteritis	E	HS:21	2109	4	7	10	4	10	7	1	45
CZ-27	2007	Enteritis	B	HS:23	3219	10	27	33	19	10	5	7	403
CZ-29	2007	Enteritis	B	HS:21	1374	24	2	5	72	2	5	6	UA
CZ-31	2007	Enteritis	B	HS:13	1374	24	2	5	72	2	5	6	UA
CZ-32	2007	Enteritis	C	HS:8	3968	8	2	52	68	11	5	7	UA

GBSに注目すると
 LOS : A, B
 HS : 19, 23
 ST : 587, 3219
 など多い?

Islam, Z. (2010). Campylobacter infection and Guillain-Barré syndrome in Bangladesh: Clinical epidemiology and comparative microbial genomics. [LINK]

参考 : *C. jejuni* について③

GBSリスク株でみられる代表的な組み合わせ

Penner 型	ST	LOS クラス	特徴
HS:41	ST-2993	Class A/B	ペルー・中国のGBS 大規模発生 Islam et al., PLoS One 2010 / Quino et al., 2022など
HS:19	ST-22 , ST-137 など	Class A	欧米・アジア等世界 各地のGBSで多い Rees et al., J Infect Dis 1995など
HS:2	複数 ST	Class B	GM1 mimicry、 Fisher症候群に 関与 Godschalk et al., CID 2004など

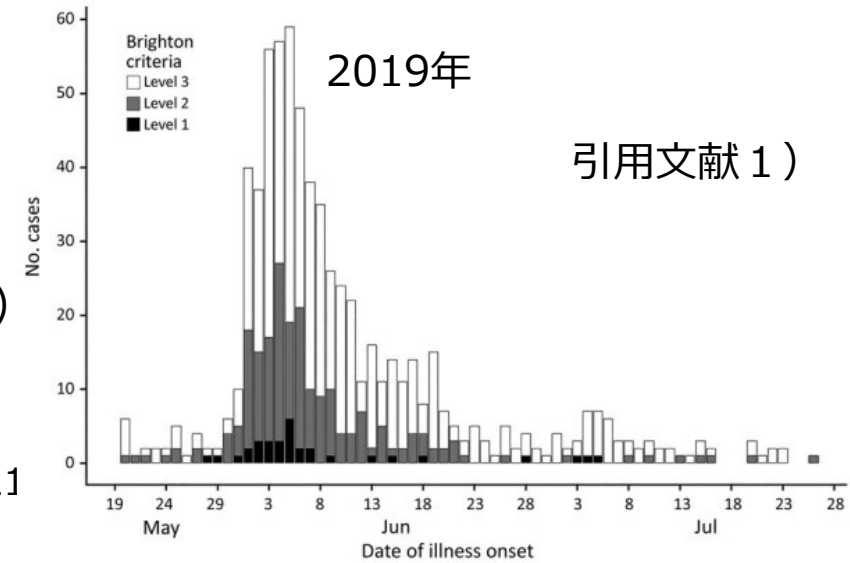
参考：2019年ペルーにおける GBS 大規模発生

- 2019年5～7月、ペルーでGBSが異常増加：計683例
- 患者多数がBrighton分類レベル3（臨床GBSと判断可能）
- 65%下痢等があり、その2-9日後の発症（中央値3日）
- *C. jejuni* が多くの患者から検出（主要クローンは **ST-2993**）
- 家禽由来株との近縁性が示唆

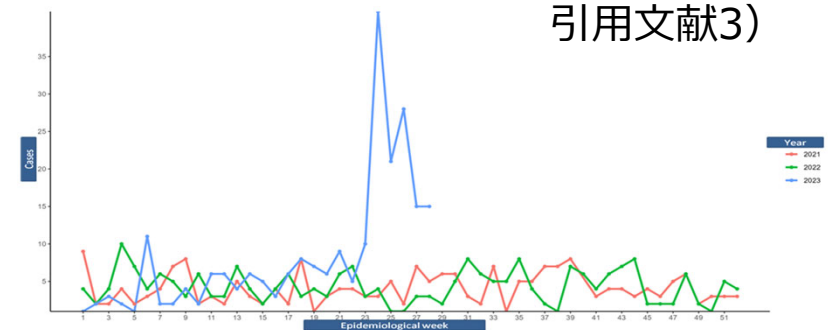
【引用文献】 1) Munaycoら, EID.2020. 2) Ramos APら, Neur. Neuro. 2021
3) WHO DONs: 2023.

公衆衛生上の重要性：

- *C. jejuni*の特定ST監視はGBSアウトブレイク早期検知不可欠
- 家禽・食肉衛生、環境監視、分子疫学強化がGBS予防に直結
- **GBSの大規模発生は“繰り返す”可能性**

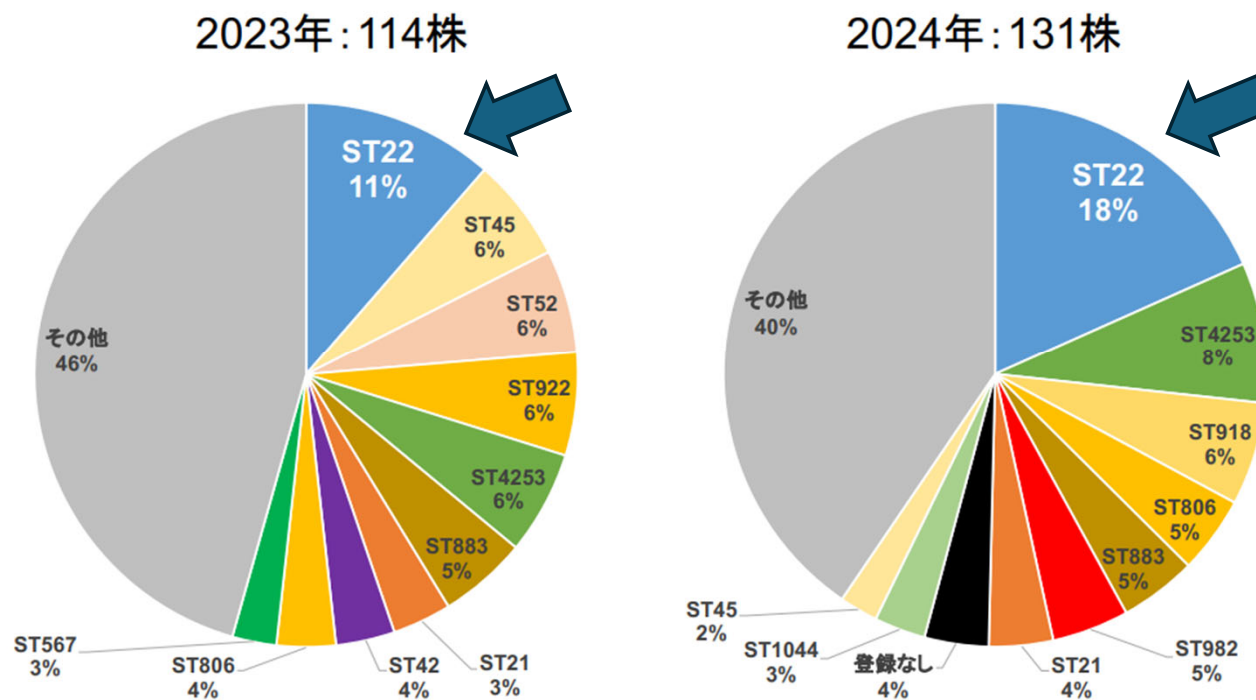


2023年に再び大規模発生



参考：C. jejuni について④

[2] 食中毒症例より分離された日本国内のC. jejuni 菌株のMLST解析結果推移
GBS高リスク株の一つとされる ST22は **11%** (2023年度) ⇒ **18%** (2024年度)



高知県内におけるGBS増加に関する疫学調査まとめ

【GBS症例】（GBS症例については、症例定義に合致したものを示す）

- 2023年は13例、2024年は19例の患者が県内全域（患者居住地）から報告され、例年（2020~2022年）の2倍以上の症例数
- 先行症状は胃腸炎多（23年は92%：13例中12例、24年は84%：19例中16例）
- 2023-24年の32例中21例（66%）で*C. jejuni*に対する何らかの検査陽性
- 2023年、2024年、各1症例の便検体から分離の*C. jejuni*のMLST実施、いずれもST-22確認

【医師インタビュー】

- 様々な科の医師が県内のGBS症例増加について認識し、隣県でGBS症例の増加の話はない
- 一部の医師はGBS増加の原因として*C. jejuni*を想起、他の原因は考えにくい

【食中毒事例】

- 2023-24年食中毒事例では、MLSTをおこなった10事例のうち7例でST-22を検出

制限

- 本調査はecological studyであるため、鶏肉喫食とGBSの因果関係は不明
- 2020～2022年の症例(GBSと食中毒事例)について菌株解析が実施されていないため、*C. jejuni* (ST22)とGBSの因果関係も不明
- 症例数が少なく、追加症例により結果が大きく変動する可能性
- 症例数が増加した2023～2024年と、それ以前の2020～2022年ではサーベイランスバイアスが発生していた可能性
- *C. jejuni*感染症は感染症発生動向調査における届出疾患ではないため、県内の*C. jejuni*感染症の発生動向そのものが過小評価されている可能性
- 同様にGBSに関するサーベイランスは無いためにGBSの発生動向が過小評価されている可能性

カンピロバクター食中毒の観点

カンピロバクターによる食中毒はほぼ腸炎

感染後2～7日程度の潜伏期間を経て発症する下痢を主症状とした腸炎

カンピロバクター属細菌61種（14亜種）のうち食中毒の原因となる種：

- *Campylobacter jejuni subsp. jejuni* : 90%以上
- *Campylobacter coli* : 数%

⇒腸炎による致死率は極めて低い (< 0.1%)

⇒比較的少ない菌数(数百個程度)でも腸炎を発症

稀に重大な健康被害を及ぼす場合あり：

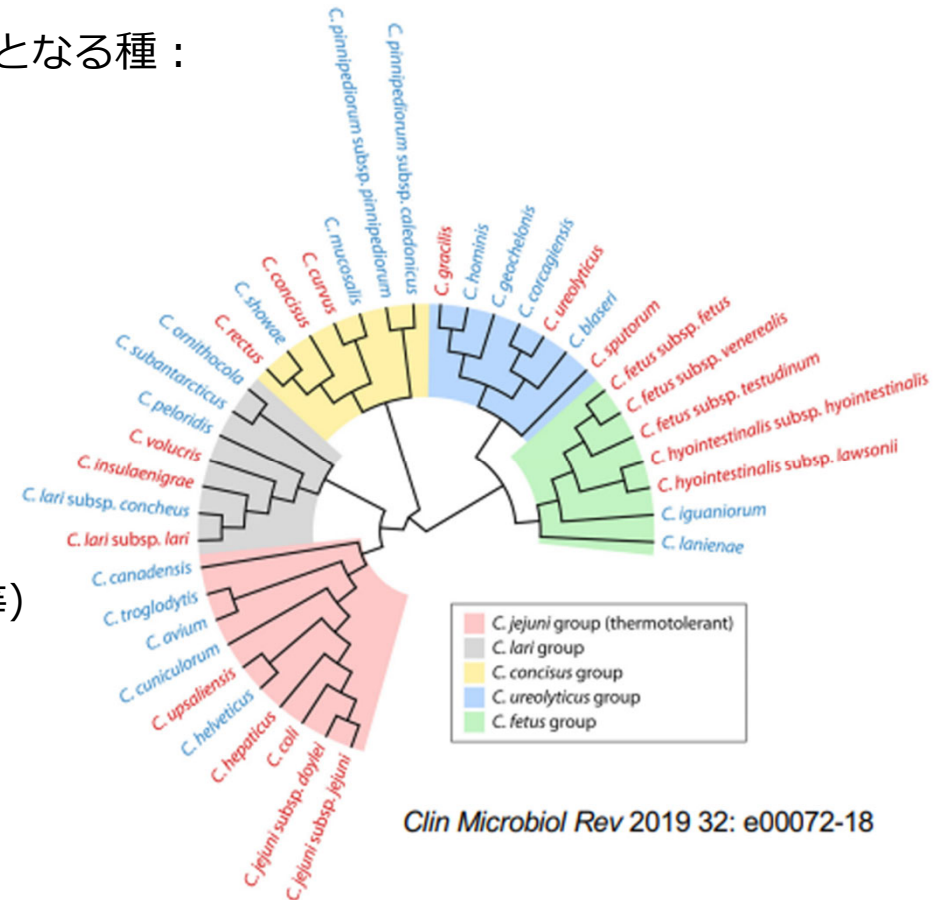
ギラン・バレー症候群 (GBS)、反応性関節炎、
炎症性腸疾患など、の併発

その他、敗血症、髄膜炎を起こす菌種あり (*C. fetus subsp*等)

食品衛生法：カンピロバクター食中毒

感染症法：感染性胃腸炎（5類感染症）

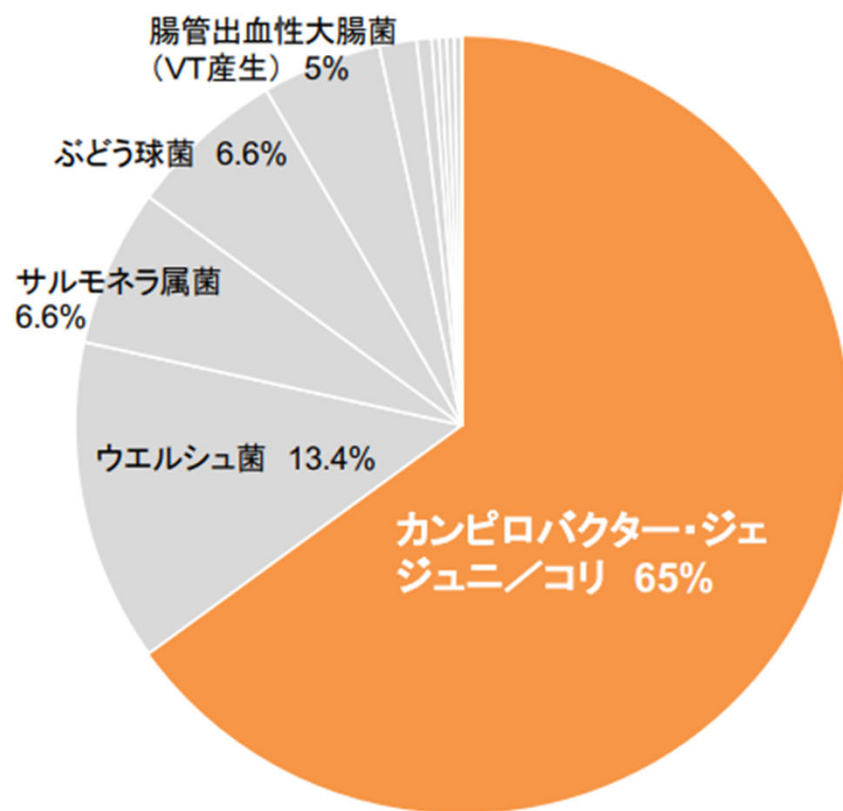
バイオセーフティレベル：BSL2



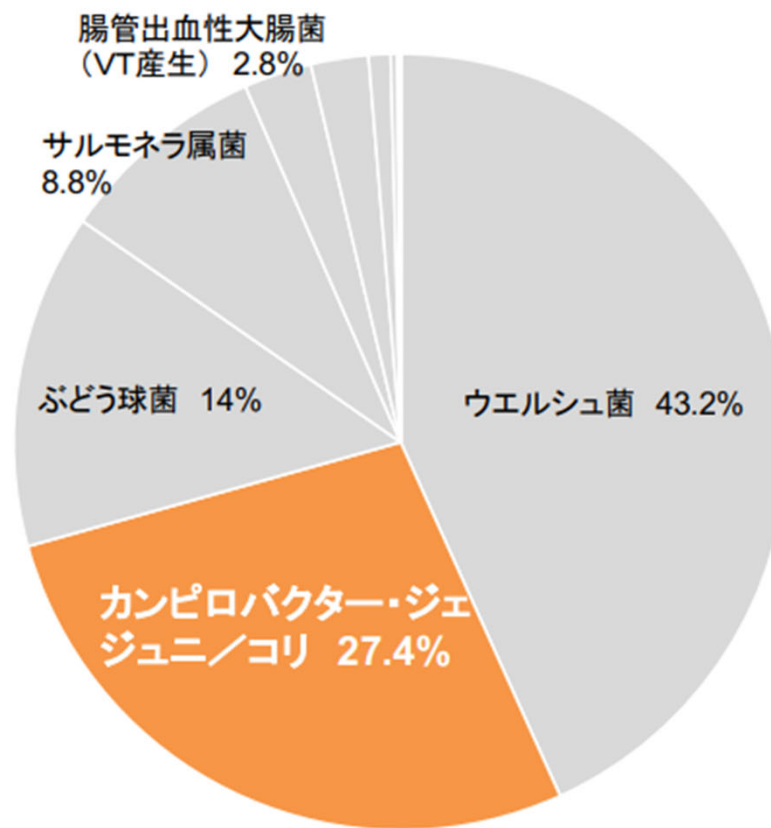
国立感染症研究所細菌第一部 山本章治先生スライドを一部再構成 [[LINK](#)]

2024年 細菌性食中毒の国内発生状況

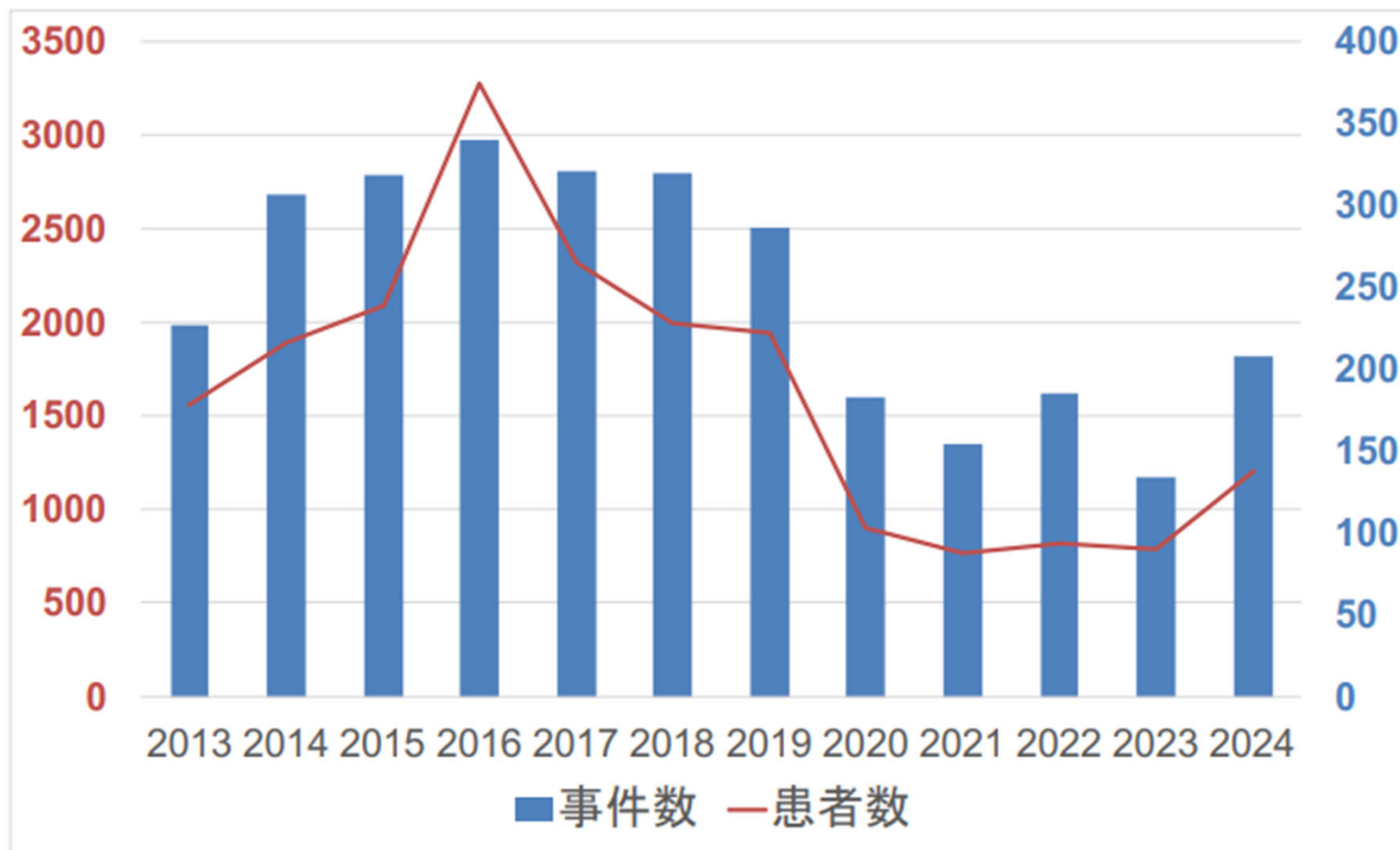
事件(計320件)



患者(計4,369人)



カンピロバクター食中毒の国内発生動向



国立感染症研究所細菌第一部 山本章治先生スライドを一部再構成 [[LINK](#)]

薬剤感受性試験（CLSIディスク拡散法）の成績（2024年）

EM	CAM	AZM	TC	CPFX	AP	株数	頻度(%)	分離ブロック数
S	S	S	S	S	S	40	34.8	5
S	S	S	S	R	S	20	23.5	5
S	S	S	S	S	R	16	18.8	3
S	S	S	R	R	R	13	15.3	4
S	S	S	R	R	S	12	14.1	4
S	S	S	R	S	S	7	8.2	3
S	S	S	R	S	R	3	3.5	2
S	S	S	S	R	R	3	3.5	2
S	S	S	I	R	S	1	1.2	1
計						115	100	

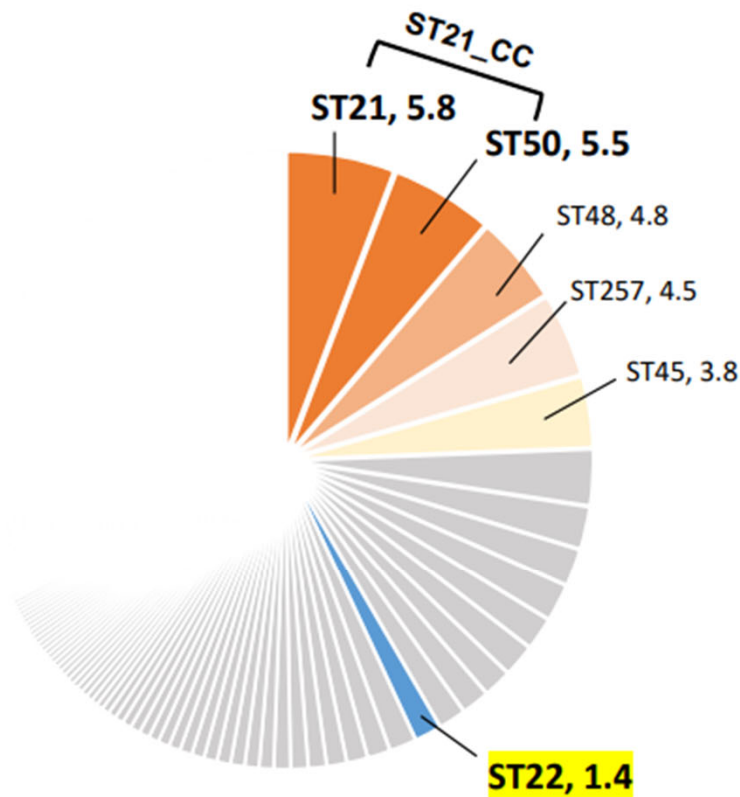
- 2023年に続いてマクロライド耐性株は非検出
- CPFX、TC、APBCに対して各42.6%、30.4%、30.4%が耐性
- CPFX、TC、APBCの**全てに耐性を示す株が11.3%（13株）**検出

⇒調査地域の *Campylobacter*においてキノロン耐性が非常に高い水準で存在？（既にアジア、欧州、南米など世界的に高い耐性率40-80%以上で推移：WHO/EFSA/CDC）

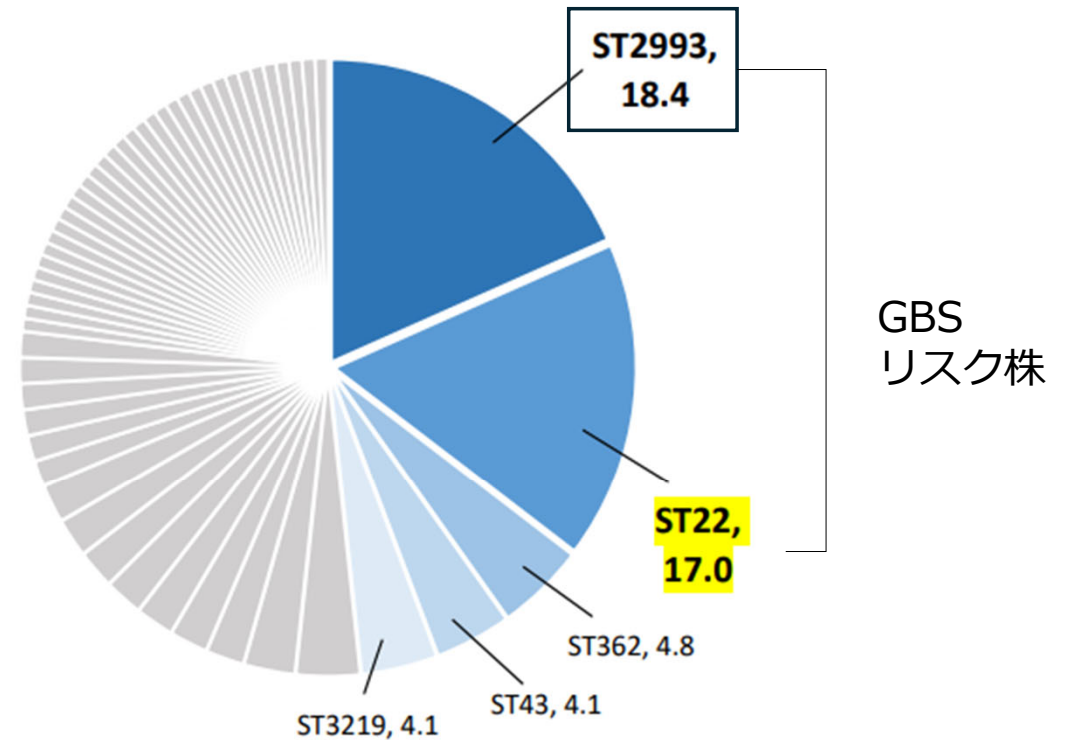
国立感染症研究所細菌第一部 山本章治先生スライドを一部再構成 [[LINK](#)]

世界のPubMLST登録済み菌株の腸炎由来・GBS由来STの比率 (%)

腸炎由来: 25,638株



GBS由来: 147株



データ出典: <https://pubmlst.org/organisms/campylobacter-jejunicoli>

国立感染症研究所細菌第一部 山本章治先生スライドを一部再構成 [LINK]

(考察) *C. jejuni* を中心としたGBS監視の意義

基本概念

- 1. GBS最大の原因病原体としての *C. jejuni* (20-50%)**
- 2. 特定クローン (ST-2993など) がGBS大規模発生の原因**
 - 特定ST型の監視は大規模発生検知に不可欠 ←ST-22も含まれると考える
- 3. 食品衛生 (特に家禽) がGBSリスクと直結**
 - *C. jejuni* は鶏肉由来が最多 (最大リスク) ~食品衛生とGBSの関連
 - ヒト感染株と家禽株の遺伝子型一致の情報多い (ペルーのST-2339など)
 - 家禽管理の改善はGBS予防に寄与
- 4. 抗菌薬耐性化とGBSリスク**
 - キノロン耐性の世界的増加 (EFSA/ECDC Joint AMR Report, 2021など)
 - 家禽での抗菌薬使用がヒトの耐性菌増加に反映の可能性
- 5. *C. jejuni* 監視はGBS異常増加の早期検知に有効**
 - *C. jejuni* 増加 → 数週後にGBS増加

One Healthに基づく統合アプローチの重要性

- FAO/WHO/OIE (WOAH) 等の国際機関は、*Campylobacter* リスク管理のためには、**家禽の全てのサイクルを同時に監視 (One Health Surveillance) しなければ本質的リスクは見えない、**と明言
- Integrated pre- and post-harvest control of *Campylobacter* spp. in poultry meat is required. 【FAO/WHO Joint Meeting, 2023】
- Risk assessment requires data from the entire broiler production chain. 【FAO/WHO, Risk Assessment of *Campylobacter* in Broilers】
- Integrated surveillance linking animals, food, and humans is essential for zoonotic pathogens. 【OIE/WHO One Health Surveillance Guidelines】
- Monitoring of *Campylobacter* in poultry, food, and humans should be harmonised. 【EFSA/ECDC EU Zoonoses Report】

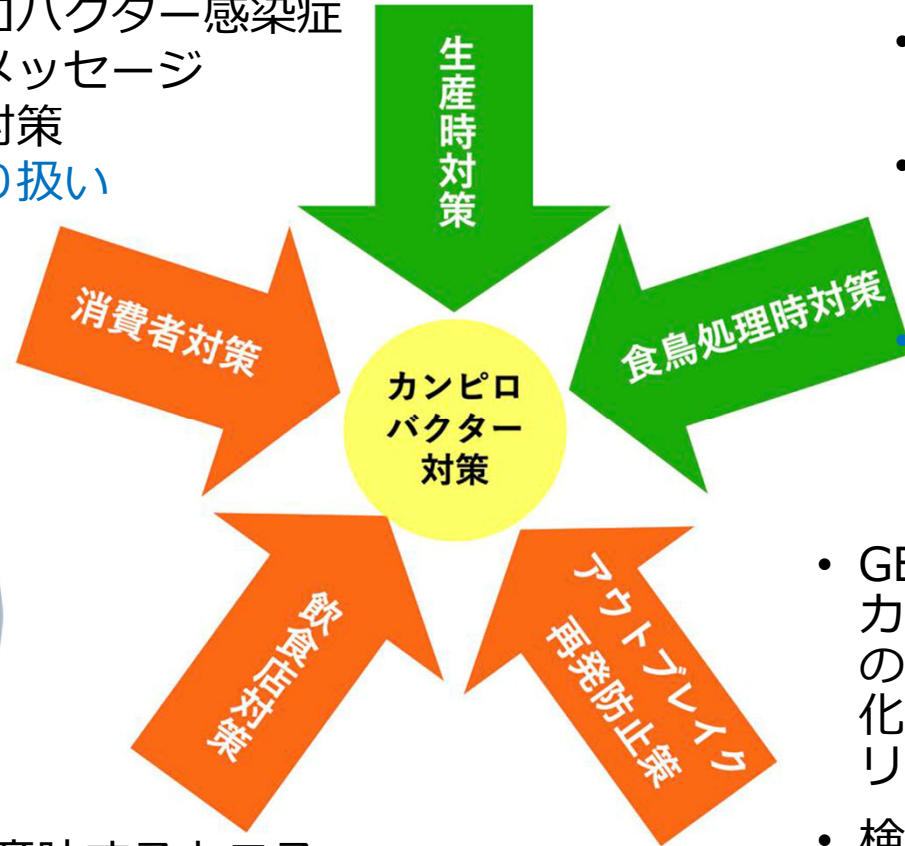
<上記を踏まえて*C. Jejuni*に起因するGBSへの対策は以下のような概念か>

①農場→②と殺→③食肉処理→④流通→⑤消費者→⑥臨床、の全てを対象としたサーベイランスによる監視と統合データによるリスク評価が必要

おわりに：考えられるカンピロバクター対策の例

①農場→②と殺→③食肉処理→④流通→⑤消費者→⑥臨床 の統合アプローチに沿って

- 国民に向けたヒトのカンピロバクター感染症の発生減少への統一されたメッセージ
- 家庭での国民の認識改善の対策
- 家庭での衛生的な食品の取り扱い



- 生産時(養鶏場): all in, all outマネジメント
- 汚染状況を目標のレベルまで低減させるための根拠に基づいた介入方法
- 汚染を減少するための介入策を利害関係者と実施

- GBS増加やシグナルとしてのカンピロバクター食中毒などの異常情報の早期探知体制強化 (IBS/EBS) および迅速なリスク評価体制の構築
- 検査機能の強化と情報の集約
- 合同の疫学調査能力強化

- コロナ禍でのGBS患者減少の意味するところ
- 飲食店の知識 (病気、重症合併症[GBS]、食中毒の予防法)、食中毒予防の (態度)、客へ食中毒を発生させない (信念)